

Tomasz TOMASIK¹
 Zofia MITKOWSKA¹
 Przemko KWINTA¹
 Teresa GRODZICKA²

Krwawienia śródczaszkowe u noworodków donoszonych

¹Klinika Chorób Dzieci Katedry
 Pediatrii Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
 Collegium Medicum
 Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
 Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk

²Pracownia Radiologii Uniwersyteckiego
 Szpitala Dziecięcego Collegium Medicum
 Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
 Kierownik Pracowni Radiologii:
 Dr med. Zofia Wyrobek

Dodatkowe słowa kluczowe:
 wylewy śródczaszkowe
 donoszony noworodek

Additional key words:
 intracranial hemorrhage
 full-term newborn

Wprowadzenie: W ciągu ostatnich kilku lat w związku z poprawą opieki położniczej częstość i charakter wylewów śródczaszkowych (ICH – intracranial haemorrhage) u noworodków donoszonych uległ zmianie. Dzięki nowym technikom obrazowania identyfikuje się je również u noworodków pozornie zdrowych, nie wykazujących żadnych objawów. Cel pracy: Ocena występowania i czynników ryzyka ICH u noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu. Materiał i metody: Analizą objęto 397 noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu, wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii, u których wykonano diagnostykę układu nerwowego. Wyniki: Na podstawie badań obrazowych, analizy płynu mózgowo-rdzeniowego lub badania pośmiertnego mózgu rozpoznanie ICH postawiono u 40 noworodków. Najczęściej ICH zlokalizowane było w przestrzeni podpajęczynówkowej (n=24). Krwawienie tylko do jednej przestrzeni było rzadkie (12/40). We wczesnym okresie życia dziecka ICH występowało we wszystkich lokalizacjach, natomiast po 7 d.ż. nie obserwowano krwawień do tylnej jamy czaszki. Wśród przyczyn zgonów dominowały krwawienia śródmiąższowe i podpajęczynówkowe (11/40). Istotnymi, niezależnymi czynnikami ryzyka ICH były: nieprawidłowości porodu (OR: 10,4; 95% CI: 3,7-29,6), złamanie kości czaszki (OR: 44,4; 95% CI: 4-495), okręcenie szyi i tułowia płodu pępowiną (OR: 6,4; 95% CI: 2,2-18,8), skaza krwotoczna (OR: 4,5; 95% CI: 1,2-17,5).

Wnioski: Istotnymi czynnikami ryzyka ICH u noworodków donoszonych wymagających intensywnej terapii są: okołoporodowy uraz mechaniczny, w szczególności nieprawidłowości porodu i złamanie kości czaszki, uraz niedotlenieniowy oraz skaza krwotoczna. W tych przypadkach należy diagnostykę ukierunkować na wykluczenie krwotoku wewnątrzczaszkowego. Krwawienia najczęściej zlokalizowane są w wielu przestrzeniach mózgowia, a częsta lokalizacja w przestrzeni podpajęczynówkowej lub podtwardówkowej niedostępnej badaniu ultrasonograficznym wskazuje na konieczność wykonania innych badań obrazowych (KT, MRI głowy).

Background: The improvements in perinatal care during last decade have changed clinical presentation of intracranial hemorrhage (ICH) among full term newborns. New imaging techniques allow for diagnosis of ICH even in asymptomatic babies. Aim: Analysis of prevalence and risk factors of ICH among full-term newborns requiring intensive care. Material and method: 397 full term newborns hospitalized in tertiary Neonatal Intensive Care Unit were analyzed. Detailed neurological evaluation, head ultrasound and/or cerebrospinal fluid were done. Results: ICH was diagnosed in 40 newborns. The most common clinical presentation was subarachnoid hemorrhage (n=24). Multifocal bleeding was more frequent (28/40) than bleeding only to one brain compartment (12/40). In the first week of life bleeding to different compartments was observed, but in the 2nd week of life there was no bleeding to posterior fossa. Eleven newborns died due to ICH (parenchymal and subarachnoid ICH). Significant, independent ICH risk factors were: delivery complications (OR: 10.4; 95% CI: 3.7-29.6), skull bone fractures (OR: 44.4; 95% CI: 4-495), nuchal cord (OR: 6.4; 95% CI: 2.2-18.8), hemorrhagic diathesis (OR: 4.5; 95% CI: 1.2-17.5).

Conclusions: Significant risk factors of ICH among full-term newborns requiring intensive care are: mechanical (skull bone fractures, labor complications) trauma, nuchal cord, hemorrhagic diathesis. In such cases the detailed neurological evaluation and imaging techniques should be used to exclude bleeding. Multifocal bleeding is the most common form of ICH. Because subarachnoid and subdural space are not easy visible by head ultrasound, the CT or MRI scans are recommended in babies with ICH.

Adres do korespondencji:
 Lek. med. Tomasz Tomasiak
 Klinika Chorób Dzieci P-A IP CM UJ
 30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
 Tel: (+12) 658 20 11 wewn. 1612
 Fax: (+12) 658 44 46

Wstęp

Wylewy śródczaszkowe – do mięszu mózgu i tkanek otaczających występują u noworodków donoszonych rzadziej niż u wcześniaków. Są najczęściej powikłaniem niedotlenienia okołoporodowego, urazu okołoporodowego, ale także zaburzeń krzepnięcia, malformacji naczyniowych, guzów mózgu, oksigenacji pozaustrojowej (ECMO). W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat w związku z poprawą opieki położniczej charakter tych wylewów uległ zmianie. Dzięki nowym technikom obrazowania identyfikuje się je również u noworodków pozornie zdrowych, nie wykazujących żadnych objawów.

Krwawienia wewnątrzczaszkowe mogą być zlokalizowane podtwardówkowo, nadtwardówkowo, podpajęczynówkowo, w mózdzku, śródmiażdżowo, a także w komorach. Często mają charakter mieszany i występują równocześnie w wielu miejscach. Mogą im towarzyszyć złamania lub wgniecenia kości czaszki, krwiaki podokostnowe lub podcpepcowe.

Cel pracy

Charakterystyka noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu leczonych w oddziale intensywnej terapii noworodka, u których rozpoznano wylewy wewnątrzczaszkowe. Dodatkowym celem było oszacowanie czynników ryzyka wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego przed ukończeniem 14. dnia życia u tych noworodków.

Materiał i metody

W okresie 5 lat (1.01.2000 do 31.12.2004) do Oddziału Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Chorób Dzieci w Krakowie przyjęto 514 noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu (≥ 37 tygodni ciąży). Do badania zakwalifikowano 397 dzieci spełniających następujące kryteria włączenia i wykluczenia:

Kryteria włączenia do badania:

1. wiek płodowy (≥ 37 tygodni ciąży),
2. diagnostyka układu nerwowego (radiologiczna, analiza płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie pośmiertne mózgu),
3. stan wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii.

Z badania wykluczono noworodki wykazujące:

1. nieprawidłowości mózgu oraz czaszki o charakterze wrodzonym,
2. aberracje chromosomalne,
3. choroby nowotworowe,
4. przeniesione w krótkim czasie od przyjęcia do specjalistycznych oddziałów zabiegowych (z wyjątkiem pacjentów leczonych neurochirurgicznie z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego).

Rozpoznanie krwawienia wewnątrzczaszkowego postawiono na podstawie co najmniej jednego z poniższych:

1. badań obrazowych mózgu (USG lub tomografia komputerowa głowy);
2. wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego;
3. badania pośmiertnego mózgu.

U wszystkich noworodków przy przyjęciu do oddziału określono: wiek płodowy wg reguły *Naegellego*, stosunek masy ciała do wieku płodowego (dystrofia – masa urodzeniowa poniżej 10. percentyla dla wieku płodowego, zbyt duża masa urodzeniowa – powyżej 90. percentyla dla wieku płodowego). Odnotowano występowanie wad wrodzonych, wynik pomiaru obwodu głowy przy urodzeniu oraz przeprowadzono wywiad ciążyowy i oko-

porodowy.

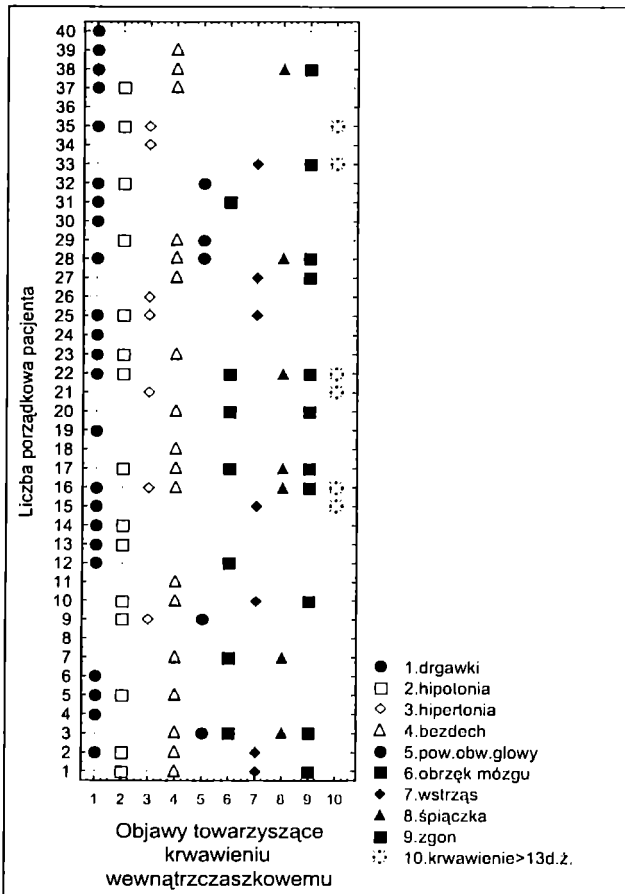
Do analizy wykorzystano dane zapisywane w komputerowej bazie *Neonatal Information System* (NIS III, Revelation Software, USA).

W niniejszej pracy uwzględniono zmienne identyfikowane w piśmiennictwie, jako czynniki ryzyka krwawienia śródczaszkowego. W szczególności wykorzystano informacje dotyczące: rodzaju i sposobu przeprowadzenia porodu z uwzględnieniem wystąpienia urazu mechanicznego lub niedotlenieniowego, ocenę skali *Apgar* w 1., 5. i 10. minucie, konieczność i zakres resuscytacji po urodzeniu, wiek przy przyjęciu do oddziału, zewnętrzne lub neurologiczne objawy urazu okołoporodowego (krwaki podokostnowe, złamania kości, porażenia nerwów obwodowych, obrzęk mózgu, drgawki), objawy kliniczne i laboratoryjne skazy krwotocznej, wystąpienie wstrząsu (hipowolemicznego-krwotocznego oraz septycznego), ciężkiej niewydolności oddechowej na tle zespołu aspiracji smółki lub odmy płucnowej oraz posocznicy.

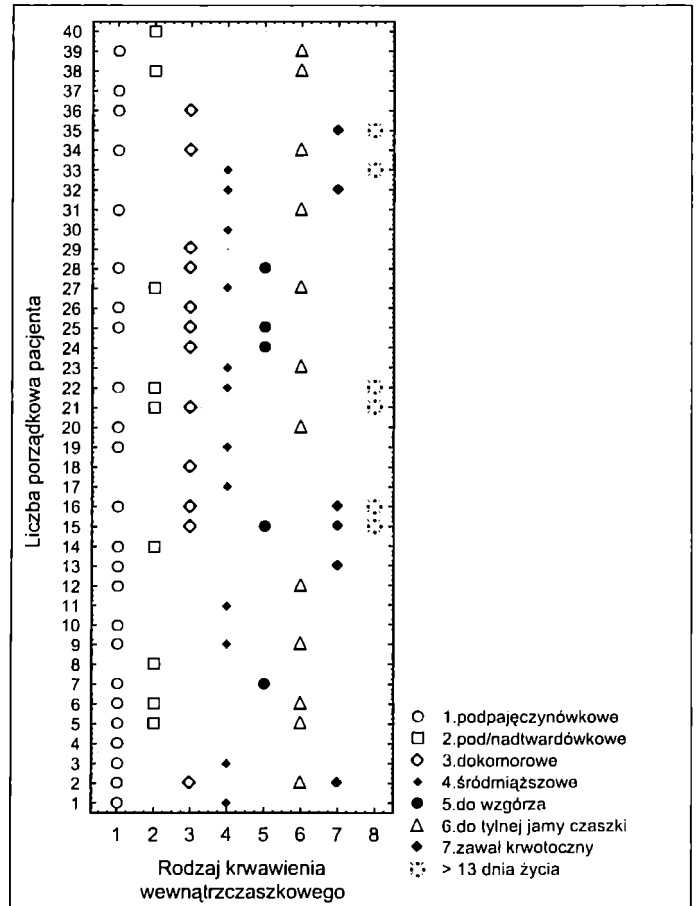
Za poród prawidłowy przyjęto niepowikłany poród siłami i drogami natury lub cięcie cesarskie wykonane z innych przyczyn niż brak postępu porodu drogami natury. Poród uznano za nieprawidłowy (powikłany), jeśli odbywał się drogami natury z pomocą ręczną, z położenia pośladowego, stópkowego, polylicznego, z zastosowaniem klezczy lub różnociągu, z incydem wypadnięcia rączki, lub poprzez cięcie cesarskie z powodu braku postępu porodu drogą fizjologiczną.

Przyjęto następujące kryteria rozpoznania urazu mechanicznego: nieprawidłowy poród według kryteriów przedstawionych powyżej, wewnątrzmaciczne położenie odgięciowe płodu, trudności w wydobyciu głowy, poporodowe złamania kości czaszki i kości długich, obwodowe porażenie nerwu twarzowego lub splotu barkowego.

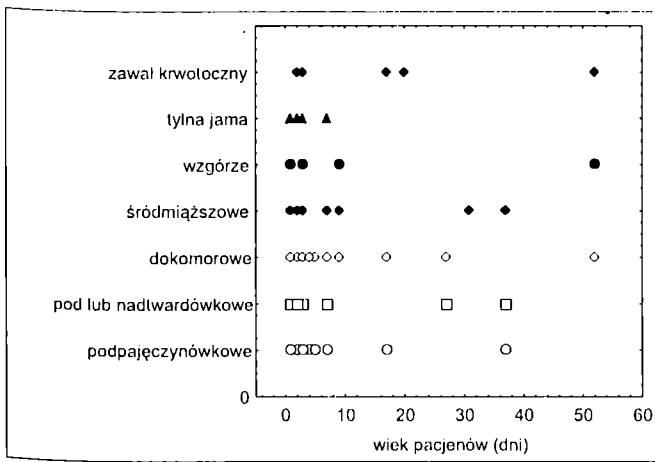
Kryteria urazu niedotlenieniowego stanowiły: niska punktacja na podstawie skali *Apgar* w 5. lub 10. minucie (< 4 punktów), konieczność resuscytacji oddechowej przy



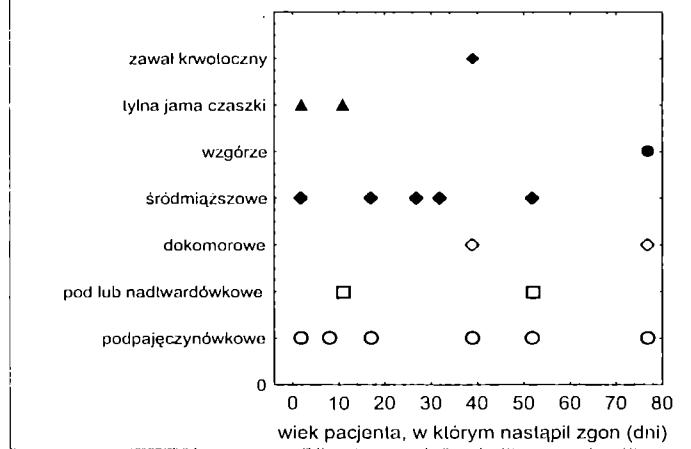
Rycina 1
Niektóre objawy towarzyszące krwawieniu wewnątrzczaszkowemu.
Distribution of some symptoms of intracranial haemorrhage in cases with this pathology.



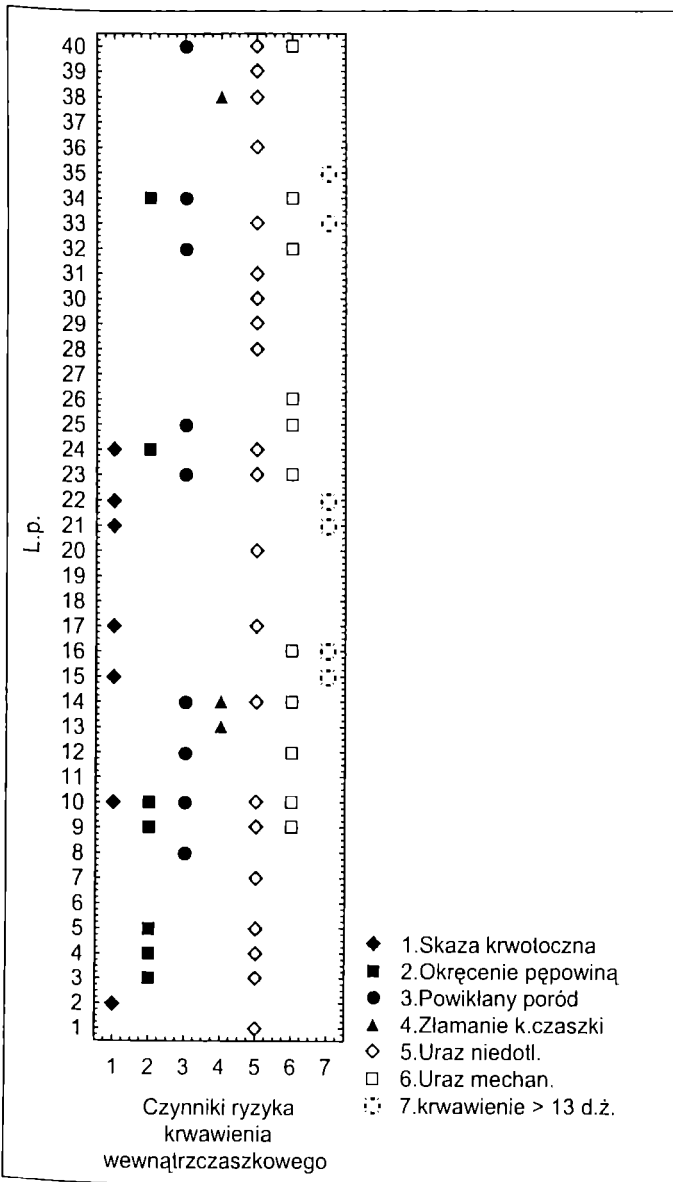
Rycina 2
Rodzaje krwawienia wewnątrzczaszkowego u poszczególnych pacjentów.
Types of intracranial hemorrhage in cases of study population.



Rycina 3
Rodzaj krwawienia wewnątrzczaszkowego w zależności od wieku wystąpienia jego pierwszych objawów.
 A type of intracranial haemorrhage according to the time of first symptoms appearance.



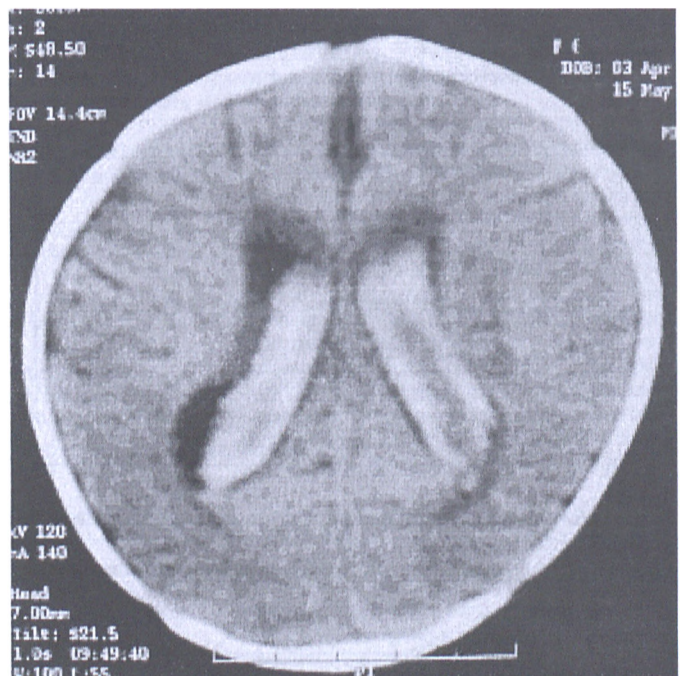
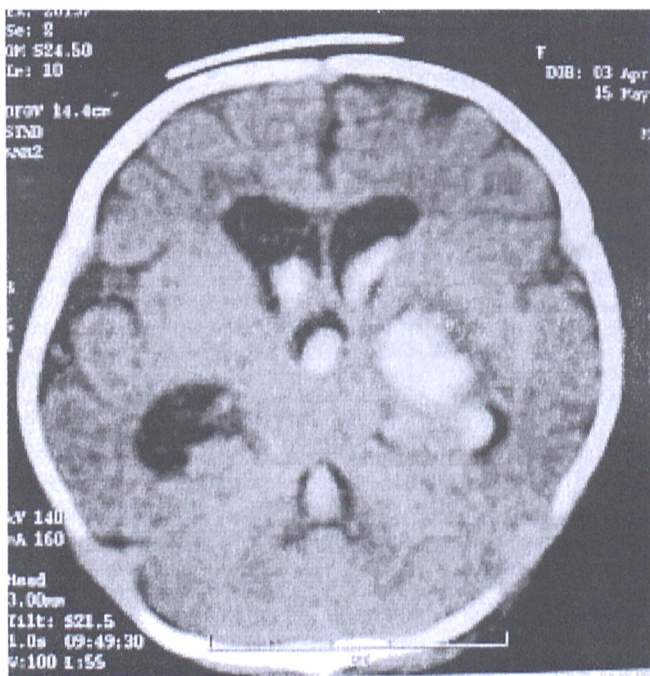
Rycina 4
Rodzaj krwawienia wewnątrzczaszkowego stanowiący przyczynę zgonu.
 A type of intracranial haemorrhage according to the age of patient's death.



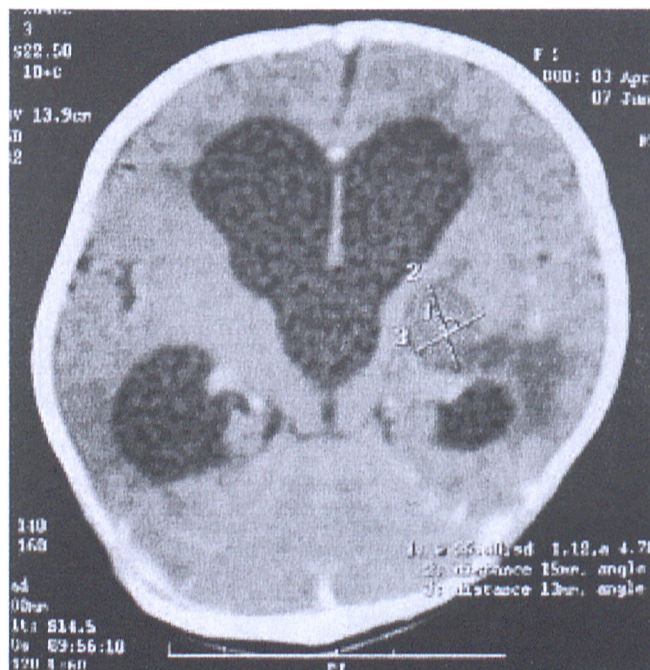
Rycina 5
Występowanie czynników ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego przed 14 dniami życia u poszczególnych pacjentów z krwawieniem.
 Distribution of risk factors for intracranial haemorrhage < 14th day of life in cases with intracranial haemorrhage.



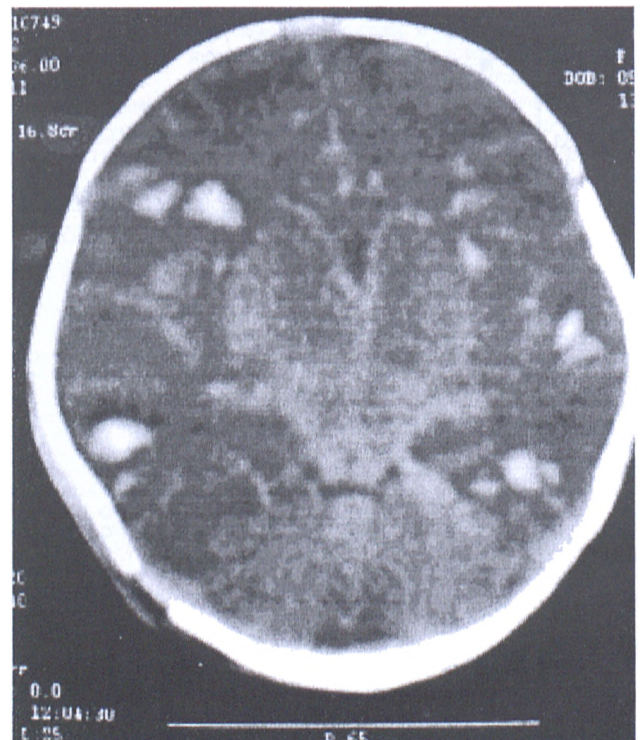
Rycina 6
Obraz TK mózgu krwawienia do układu komorowego, głównie do światła komory bocznej prawej oraz komory trzeciej i czwartej (4. dzień życia, nr przypadku 29).
 CT scan showing haemorrhage into the right lateral ventricle and the 3rd and 4th ventricles (4th day of life).



Rycina 7
Obraz TK krwawienia do lewego wzgórza z towarzyszącym krwawieniem do układu komorowego (42. dzień życia, przypadek nr 15), 2 kolejne skany.
 CT scan showing haemorrhage into left thalamus and lateral ventricles (42th day of life), two next scans.



Rycina 8
Obraz TK ewolucji krwawienia do lewego wzgórza z towarzyszącym wodogłowiem (65. dzień życia, przypadek nr 15).
 CT scan showing the porencephalic cyst in place of haemorrhage into the left thalamus and hydrocephalus (47th day of life).



Rycina 9
Obraz TK mózgu z licznymi krwawkami śródmózgowymi w obu półkulach mózgu, cechy krwawienia podpajęczynówkowego, krwawk podczepcowy po stronie prawej, obrzęk mózgu (8. dzień życia, nr przypadku 3).
 CT scan showing multiple intraparenchymal haematomas in both hemispheres, subarachnoid bleeding, cerebral oedema (8th day of life).

pomocy aparatu Ambu lub resuscytacji krążeniowo-oddechowej (wentylacja i zewnętrzny masaż serca) oraz obrócenie płowiny wokół szyi lub tułowia płodu.

Wyniki tomografii komputerowej mózgu analizowało niezależnie 2 radiologów.

Przyjęto następujące kategorie wylewu wewnątrzczaszkowego: krwawienie podpajęczynówkowe, krwiak pod lub nadtwardówkowy, krwawienie dokomorowe, krwawienie do miąższu mózgu, do wzgórza, podnamiotowe do tylnej jamy czaszki, krwawienie mieszane.

Ze względu na czas wystąpienia objawów krwawie-

nia podzielono na wczesne (< 14. dnia życia) i późne (≥ 14. dnia życia).

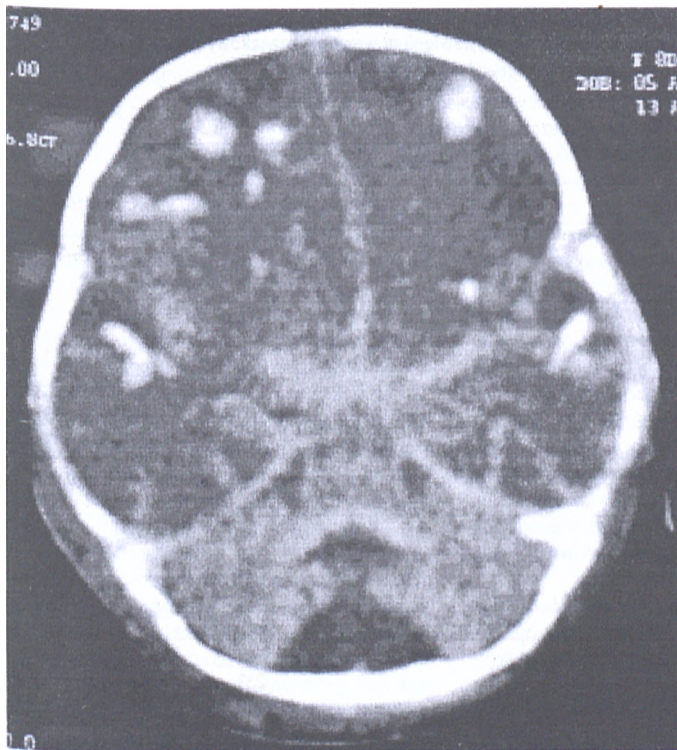
Płyn płodowo-rdzeniowy krwisty stanowił podstawę do rozpoznania krwawienia podpajęczynówkowego. Badana populacja obejmowała 245 chłopców (62%) i 152 dziewczynki (38%).

Wiek płodowy określony przy pomocy reguły *Nagelego* według daty pierwszego dnia ostatniej miesiączki mieścił się w zakresie 37-45 tygodni (mediana Me – 39). Zakres urodzeniowej masy ciała wynosił 1400-4950 g (Me – 3230 g). Poród odbył się siłami natury w 112

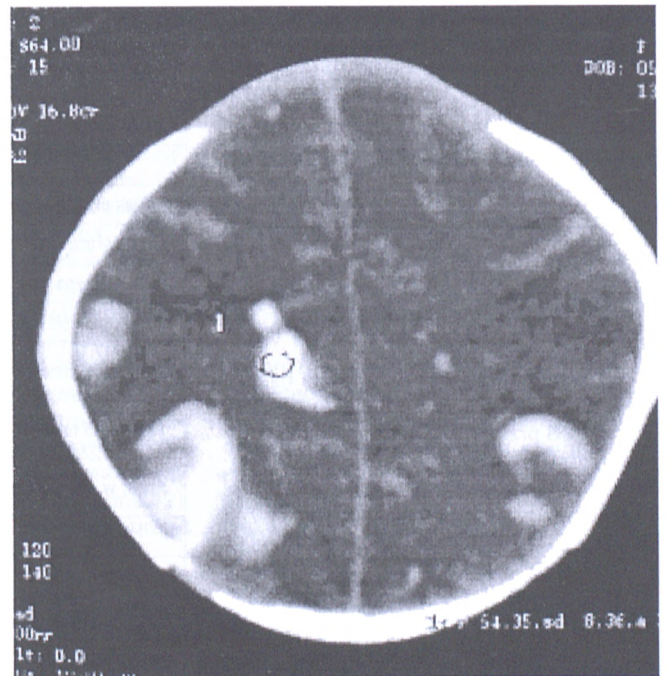
(51%) przypadkach, natomiast drogą cięcia cesarskiego – w 106 (49%).

Mediana wieku w chwili przyjęcia do oddziału wynosiła 1 dzień (była to ukończona 1. doba życia, zakres 0-37 dni). 208 dzieci (52,4%) zostało przyjętych w ciągu pierwszych 48 godzin życia, natomiast 371 (93,5%) w pierwszych 2 tygodniach. 26 (6,5%) dzieci w tej populacji zmarło.

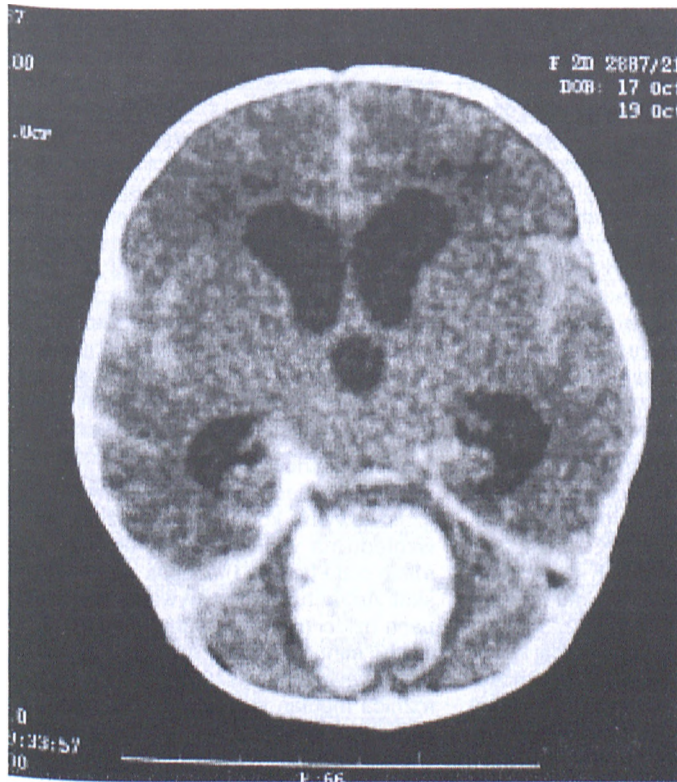
Spośród 397 pacjentów wyłoniono 2 grupy dzieci: z krwawieniem wewnątrzczaszkowym (n=40) oraz kontrolną, którą stanowili pozostali pacjenci (n=357).



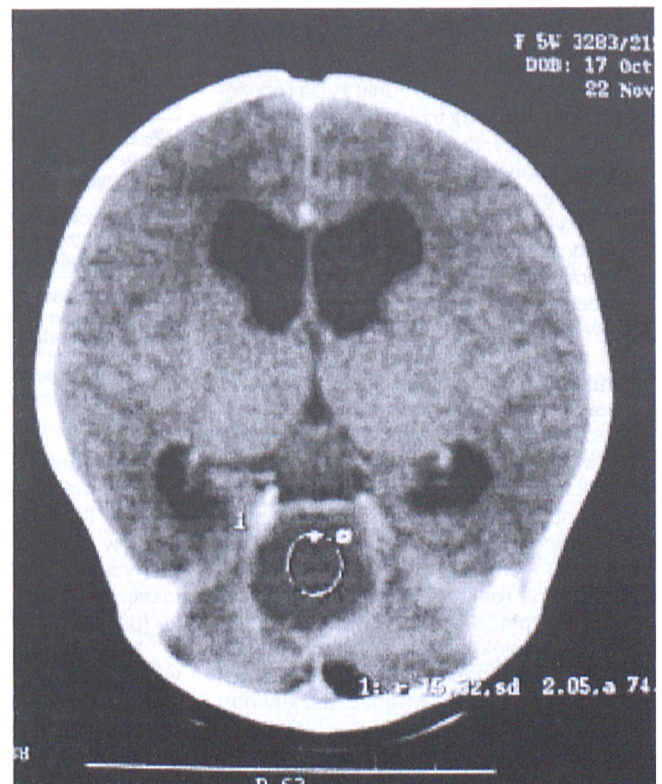
Rycina 10
 Obraz TK mózgu z licznymi krwawkami śródmózgowymi, widoczna hipoplazja mózdzku (przypadek 3.).
 CT scan showing multiple intracerebral haematomas, hypoplastic cerebellum.



Rycina 11
 Obraz TK mózgu z licznymi krwawkami śródmózgowymi, kolejny skan (przypadek 3.).
 The next CT scan of 3rd case.



Rycina 12
 Obraz TK krwawienia do światła 4. komory, robaka mózdzku, z towarzyszącym krwawieniem podpajęczynówkowym (2. dzień życia, przypadek nr 2).
 CT scan of haemorrhage to the 4th ventricle, vermis of the cerebellum and subarachnoid space (2nd day of life).



Rycina 13
 Obraz TK rezolucji krwaka 4. komory i tworząca się jama porencefaliczna oraz wodogłowie (36. dzień życia, przypadek 2).
 CT scan of haemorrhage resolution with porencephalic cyst and hydrocephalus (36th day of life).

W pracy przedstawiono charakterystykę pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym, z uwzględnieniem jego lokalizacji i rozległości. W dalszej kolejności oszacowano czynniki ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego w populacji noworodków wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii. Czynniki ryzyka wyłoni-

ne zostały na podstawie analizy jednoczynnikowej, w której wykorzystano testy: dwustronny *Fishera* do porównania zmiennych jakościowych, test *U Manna-Whitneya* do porównania zmiennych w skali porządkowej oraz ilościowych (mediany porównywano testem ważonej różnicy median (WMD) z uwzględnieniem 95% przedziału ufności – wystąpienie wartości zero w zakresie przedziału uf-

ności dawało podstawę do wykluczenia różnicy między medianami), iloraz szans (OR) wraz z określeniem 95% przedziału ufności (95%CI) oraz analizy wieloczynnikowej w oparciu o model regresji logistycznej z krwawieniem wewnątrzczaszkowym jako zmienna zależna. Różnice i zależności uznano za istotne statystycznie, jeżeli prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy

zerowej wynosiło mniej niż 5% ($p < 0,05$) (test dwustronny). Analizy statystycznej dokonano przy użyciu komputerowego programu statystycznego STATISTICA 6,0 PL. (StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows) oraz programu Stats Direct, wersja 2.3.4.

Wyniki

W badanej populacji krwawienie wewnątrzczaszkowe rozpoznano u 40 pacjentów (10%). U 35 pacjentów podstawą rozpoznania był wynik tomografii komputerowej głowy, u 1 pacjenta – badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, u 4 pacjentów – badanie posmiertne mózgu.

Wiek przy przyjęciu do szpitala mieścił się w zakresie od 1. doby życia do 37. (Me: 2 dni). W 8 przypadkach rozpoznanie, z jakim kierowany był pacjent ze szpitala rejonowego, obejmowało krwawienie wewnątrzczaszkowe. Pozostałe dzieci kierowane były głównie z powodu: niedotlenienia okołoporodowego ($n=9$), posocznicy ($n=4$), zespołu aspiracji smółki ($n=3$), niewydolności oddechowej ($n=3$), odmy opłucnowej ($n=1$), niewydolności wielonarządowej ($n=1$), dystrofii wewnątrzmacicznej ($n=1$), objawów ze strony przewodu pokarmowego ($n=1$), krwiaka podokostnowego ($n=1$) oraz z powodu objawów neurologicznych: drgawek ($n=6$), bezdechów ($n=1$).

Objawy krwawienia wewnątrzczaszkowego wczesnego ujawniły się w ciągu pierwszych 48 godzin od urodzenia u 19 pacjentów, u dalszych 15 do 9. dnia życia ($n=34$). Pozostałych 6 pacjentów rozwinęło objawy krwawienia wewnątrzczaszkowego późnego: trzech w 17., 27. i 37. dniu życia (przyjętych z tego powodu), trzech pacjentów w 20., 31., 52. dniu życia w przebiegu leczenia w oddziale intensywnej terapii.

Najczęstszym objawem stwierdzanym przy przyjęciu i wskazującym na krwawienie śródczaszkowe były drgawki – w 23 przypadkach. W 18 przypadkach występowały bezdechy, w 7 – wzmożenie napięcia mięśniowego, w 15 – obniżenie, w 2 przypadkach napięcie mięśniowe miało zmienny charakter lub było asymetryczne. W 4 przypadkach stwierdzono opistotonus, w 5 – powiększenie obwodu głowy, rozejście się szwów czaszkowych, wzmożone napięcie ciemniaczka przedniego. U 7 dzieci początkowym objawem był wstrząs: krwotoczny ($n=2$), kardiogeny ($n=2$), septyczny ($n=2$), w przebiegu krwotoku do nadnerczy ($n=1$). Zmniejszoną reaktywność na bodźce otoczenia lub śpiączkę odnotowano w 7 przypadkach, obrzęk mózgu w 7 przypadkach (rycina 1). Jedenaście dzieci zmarło z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego (27,5%).

Najczęstszą lokalizacją krwawienia wewnątrzczaszkowego była przestrzeń podpajęczynówkowa ($n=24$). Krwawienie tylko do jednej przestrzeni było stosunkowo rzadkie 12/40. Były to: przestrzeń podpajęczynówkowa ($n=3$), okolica pod lub nadtwardówka ($n=2$), tkanka mózgowa ($n=4$), komory mózgu ($n=2$), izolowany zawał krwotoczny ($n=1$). W pozostałych 28/40 przypadkach krwawienie miało charakter mieszany i obejmowało więcej niż jedną przestrzeń mózgowia. Kombinacje rodzajów krwawienia u poszczególnych pacjentów przedstawiono w sposób graficzny na rycinie 2. Zwrócić należy uwagę na zmiany zawałowe oraz krwo-

Tabela I

Porównanie niektórych zmiennych w grupach: z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i kontrolnej. The comparison between the group of children with and without intracranial haemorrhage.

| Analizowane zmienne | Grupa z krwawieniem wewnątrzczaszkowym (n = 40) | Grupa kontrolna (n = 357) | Poziom p |
|-----------------------------|---|---------------------------|------------------------------|
| Me (zakres) | | | |
| Wiek płodowy (tygodnie) | 40 (37-42) | 39 (37-45) | NS |
| Masa ciała (g) | 3170 (1900-4540) | 3240 (1400-4950) | NS |
| Obwód głowy | 34 (30-37) | 34 (28-40) | NS |
| Wiek przy przyjęciu (dni) | 2 (0-37) | 1 (0-27) | NS |
| Apgar w 1 minucie (punkty) | 7 (0-10) | 8 (0-10) | WMD = -1 (95%CI: -2 do 0) |
| Apgar w 5 minucie (punkty) | 6 (1-10) | 8 (0-10) | WMD = -2 (95%CI: -3 do 0) |
| Apgar w 10 minucie (punkty) | 6 (1-10) | 8 (0-10) | WMD = -2 (95%CI: -3 do 0) |
| n | | | |
| Płeć | | | |
| - męska | 31 | 214 | P = 0,046* |
| - żeńska | 9 | 143 | |
| Rodzaj porodu: | | | |
| - siłami natury | 29 | 233 | NS P < 0,001* |
| - cięcie cesarskie | 11 | 124 | |
| - powikłany | 9 | 13 | |

Tabela II

Iloraz szans (OR) krwawienia wewnątrzczaszkowego wczesnego (< 14 dnia życia) w obecności czynników ryzyka (obliczony na podstawie analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej wraz z 95% przedziałem ufności). The odds ratio (OR) of intracranial haemorrhage (< 14th day of life) in the presence of the risk factors (results of unid- and multivariate analysis).

| Analiza | jednoczynnikowa | | wieloczynnikowa | | | |
|-----------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|----------------|---------|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | χ^2 Walda | P |
| Złamanie k. czaszki | 34,45 | 3,48-341 | 44,43 | 3,98-495 | 9,57 | 0,002 |
| Uraz mechaniczny | 9,09 | 3,94-20,95 | Ns | | | |
| Poród powikłany | 6,04 | 3,71-24,43 | 10,4 | 3,68-29,56 | 19,6 | < 0,001 |
| Skaza krwotoczna | 3,83 | 1,16-12,62 | 4,48 | 1,15-17,52 | 4,7 | 0,03 |
| Okręcenie pępowiną | 5,53 | 2,09-14,59 | 6,43 | 2,19-18,84 | 11,57 | < 0,001 |
| Krwiak podokostnowy | 4,84 | 1,96-11,98 | Ns | | | |
| Uraz niedotlenieniowy | 3,43 | 1,67-7,04 | Ns | | | |

toczne rejonu wzgórza, które w 4 z 5 przypadków wiązały się z krwawieniem dokomorowym. Taka sytuacja miała miejsce u pacjentów zakodowanych pod nr 15, 24, 25 i 28 (rycina 2). W 8 przypadkach krwawienie lokalizowało się w rejonie namiotu mózdzku (pacjenci o nr 2, 5, 7, 9, 12, 22, 34, 38).

Na rycinie 3. zobrazowano rodzaj krwawienia wewnątrzczaszkowego w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów. We wczesnym okresie życia dziecka krwawienie występowało we wszystkich lokalizacjach. Krwawienie do tylnej jamy czaszki obserwowano wyłącznie w pierwszym tygodniu życia dzieci. Wśród przyczyn zgonów dominowały krwawienia śródmiażdżowe i podpajęczynówkowe (rycina 4).

Postępowanie lecznicze neurochirurgiczne przeprowadzono w 5 przypadkach. Polegało ono na: punkcji krwiaka nadtwardówkowego – pacjent nr 21, nacięciu czaszki – nr 11, 27, 38 oraz podawaniu do komór mózgu preparatu Actilise i płukaniu syntetycznym płynem mózgowo-rdzeniowym (tzw. „drift”) – nr 29 (rycina 2). W pozostałych przypadkach stosowano standardowe

leczenie zachowawcze.

Grupy dzieci z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i kontrolna nie różniły się ze względu na wiek płodowy, urodzeniową masę ciała (tabela I). Ocena na podstawie skali Apgar była porównywalna w obu grupach dzieci (mediana sumy punktów w 1., 5. i 10. minucie była niższa w grupie z wylewem wewnątrzczaszkowym, ale ważona różnica median w przedziale ufności 95% zawierała zero – co wykluczało różnicę statystyczną). Również kolejność ciąży lub porodu była porównywalna w obu grupach dzieci.

W całej badanej populacji dominowali chłopcy, ale w grupie z krwawieniem wewnątrzczaszkowym przewaga płci męskiej była wyraźniejsza ($p=0,04$).

Wyłonienie czynników ryzyka wylewu wewnątrzczaszkowego manifestującego się wcześniej (<14 dnia życia) w populacji noworodków wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii było kolejnym etapem niniejszej pracy. Dzieci z krwawieniem wewnątrzczaszkowym wczesnym ($n=34$)

były znacznie częściej narażone na uraz mechaniczny ($p < 0,001$) i niedotlenieniowy ($p = 0,002$). Częściej występowały u nich nieprawidłowości porodu ($p < 0,001$), złamania kości czaszki ($p < 0,001$), krwiak podkaszki ($p = 0,002$), okręcenie szyi i tułowia płodu ($p = 0,002$), skaza krwotoczna ($p = 0,04$), obrzęk mózgu ($p = 0,002$), zaburzenia przytomności (śpiączka) ($p = 0,005$), aż wreszcie zgon ($p = 0,002$). Dominującym objawem krwawienia wewnątrzczaszkowego były drgawki ($p < 0,001$).

Znaczenia różnicującego nie posiadały: konieczność resuscytacji oddechowej lub oddechowo-krążeniowej po urodzeniu, obecność zielonych wód płodowych jako odrębne czynniki, obwód głowy zmierzony przy urodzeniu, zbyt duża masa ciała w stosunku do wieku płodowego (w porównaniu z masą ciała odpowiednią do wieku płodowego).

Zespół aspiracji smółki, odma opłucnowa, czy posocznica Gram ujemna lub Gram dodatnia występowały z podobną częstością w obu grupach dzieci.

Nie stwierdzono różnicy w częstości porodu siłami natury w porównaniu z cięciem cesarskim w obu grupach. U dzieci z krwawieniem wewnątrzczaszkowym wczesnym stwierdzono następujące powikłania porodu: pomoc ręczną w trakcie porodu drogami natury ($n = 2$), próżnościąg ($n = 1$), próbę porodu siłami natury z pomocą instrumentalną przy pomocy kleszczy zakończoną cięciem cesarskim ($n = 2$) (dodatkowo u jednego pacjenta stosowano próżnościąg). Położenie pośladkowe stwierdzono w 2 przypadkach, odgięciowe – 2, potyliczne – 1. Wypadnięcie rączki w trakcie porodu drogami natury wystąpiło w 2 przypadkach.

Na podstawie analizy regresji logistycznej wykazano, że: złamania kości czaszki, powikłania porodu, okręcenie szyi i tułowia oraz skaza krwotoczna stanowiły niezależne czynniki ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego. Wyniki przedstawiono w tabeli II oraz graficznie na rycinie 5. Zwraca uwagę fakt, że 16/34 pacjentów posiadało inne niż wymienione niezależne czynniki ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego. Wśród nich 9/16 narażonych było na uraz niedotlenieniowy, jeden – na przedłużenie drugiej fazy porodu do dwóch godzin, jeden miał ciężką wadę serca i malformację naczyniową mózgu. W pozostałych 5 przypadkach etiologia wylewu pozostała niewyjaśniona.

W przypadkach krwawienia późnego ($n = 6$) analiza statystyczna nie została przeprowadzona ze względu na małą liczebność grupy. U 4/6 pacjentów nie stwierdzono nieprawidłowości porodu. U 1/6 wystąpiło ciężkie niedotlenienie okołoporodowe. W 1/6 przypadku poród odbywał się w złych warunkach środowiskowych. U 2 dzieci przyczyną z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego (nr 21 i 22 na rycinie 2) jego przyczyną była późna choroba krwotoczna noworodka. W przypadku 33. wystąpiło ciężkie niedotlenienie okołoporodowe, zespół aspiracji smółki, nadciśnienie płucne, martwicze zapalenie jelita, niewydolność wielonarządowa, a krwawienie wewnątrzczaszkowe rozpoznano w badaniu pośmiertnym. Ciężką niewydolność oddechową z zaburzeniami krążenia oraz malopłytkowość stwier-

dzono u pacjenta z zawałem krwotocznym (nr 35). Skaza krwotoczna w przebiegu posocznicy z zapaleniem stawów, z towarzyszącymi zaburzeniami krążenia i obniżeniem wskaźnika protrombiny towarzyszyła zawałowi krwotocznemu mózgowia u pacjenta zakodowanego pod nr 15. W przypadku 16. przyczyna masywnego krwawienia wewnątrzczaszkowego była nieznaną. Trzech pacjentów (nr 22, 16, 33) zmarło z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego.

Ryciny 6. do 13. przedstawiają przykładowe obrazy tomografii komputerowej krwotoków do układu komorowego (rycina 6), do wzgórza z towarzyszącym krwawieniem dokomorowym wraz z ewolucją zmiany (rycina 7 i 8), wielogniskowego krwawienia do tkanki mózgowej (ryciny 9, 10, 11) oraz krwawienia do IV komory i mózdzku (rycina 12) z ewolucją zmiany w kierunku cysty porencefalicznej oraz wodogłowia (rycina 13).

Omówienie

Do Oddziału Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Chorób Dzieci przyjmowane są noworodki urodzone w szpitalach rejonowych. Powodem przyjęcia noworodków donoszonych są zaburzenia wielu układów, często zagrażające życiu, a wśród nich dominuje niewydolność oddechowa oraz zaburzenia neurologiczne. W tak wyselekcjonowanej populacji w okresie 5 lat krwawienia wewnątrzczaszkowe stanowiły 10% różnych stanów patologicznych. Cytowana w piśmiennictwie częstość krwawień dokomorowych u donoszonych noworodków z objawami neurologicznymi lub niewydolnością oddechową była podobna: 7,8% do 10%. Częstość tego typu krwawień w odniesieniu do wszystkich noworodków szacowana była na 0,036% do 1,1% [16]. Poprawa opieki położniczej w trakcie porodu sprawia, że krwawienia u noworodków donoszonych obecnie obserwowane są rzadziej, przeciwnie niż w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie [15].

Rozpoznanie krwawienia wewnątrzczaszkowego, a następnie jego leczenie stanowi nadal wyzwanie kliniczne. Objawy nie są w pełni charakterystyczne. Przyczyna krwawienia nie zawsze łączy się z urazem mechanicznym w trakcie porodu. Szereg pacjentów przyjmowanych jest z powodu niedotlenienia okołoporodowego, objawów neurologicznych o niejasnej etiologii, niewydolności oddechowej lub wielonarządowej.

W diagnostyce badanej populacji wykonywano badanie ultrasonograficzne mózgu oraz badanie tomografii komputerowej. Wybór tych metod został podyktowany ich dostępnością. Tak więc przy podejrzeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego, nawet w razie braku objawów ultrasonograficznych, możliwe było natychmiastowe badanie radiologiczne. Nie było możliwe wykonywanie badania mózgu metodą rezonansu magnetycznego, które jest najlepszym i najmniej inwazyjnym [2;3]. Z podobnych przyczyn nie wykonywano badania dopplerowskiego przepływu w tętnicach mózgu. Badanie tomografii komputerowej było szczególnie przydatne w rozpoznawaniu krwawień podpajęczynówkowych, pod i nadwardówkowych.

Najczęstszymi objawami towarzyszący-

mi krwawieniu wewnątrzczaszkowemu w badanej populacji były drgawki, bezdechy oraz obniżenie napięcia mięśniowego. Podobne dane cytowane są w piśmiennictwie [9].

Na przestrzeni lat uległ zmianie rodzaj krwawień u noworodków donoszonych. Redukcji uległa liczba krwawień podwardówkowych zagrażających życiu. W ostatnich latach, dzięki coraz doskonalszym metodom obrazowania, wzrasta jednak liczba wykrytych krwawień o mniejszym znaczeniu patologicznym, czasem nawet bezobjawowych [7].

W badanej populacji u 9 pacjentów stwierdzono obecność krwawienia pod lub nadwardówkowego. Trzech z nich z powodu krwawienia o znacznym nasileniu poddanych zostało leczeniu neurochirurgicznemu. W 5/9 przypadkach udokumentowany był uraz okołoporodowy, w 2/9 skaza krwotoczna i w 1/9 malformacja naczyniowa mózgu, w 1/9 przypadku etiologia była niejasna. W piśmiennictwie zwrócono uwagę na fakt, że krwawienia podwardówkowe były obserwowane nawet po porodzie drogami natury bez widocznych komplikacji, co sugeruje konieczność rozważenia także przyczyn innych niż położnicze [4]. W niektórych pracach krwawienie podwardówkowe pozostawało najczęstszą lokalizacją krwawienia wewnątrzczaszkowego u noworodka [9,13].

Szczególnie duża liczba dzieci w badanej populacji rozwinęła krwawienie podpajęczynówkowe. Izolowane krwawienie podpajęczynówkowe miało prawdopodobnie charakter pierwotny i związane było z uszkodzeniem naczyń żylnych. Pozostałe przypadki krwawienia podpajęczynówkowego wiązały się z krwawieniem dokomorowym, do okolicy tylnej jamy czaszki (w tym w kilku przypadkach krwawienie lokalizowało się w rejonie namiotu mózdzku) lub do tkanki mózgowej, co sugerowało jego wtórny charakter.

Krwawienie dokomorowe obserwowane było także w stosunkowo dużej liczbie przypadków badanej populacji. Źródłem krwawienia może być splot naczyniasty lub krwiak śródmiaższowy. W badanej populacji z krwawieniem dokomorowym wiązały się również zmiany krwotoczne lub zawałowe rejonu wzgórza. Krwawienia do wzgórza w okresie noworodkowym po raz pierwszy opisane zostały stosunkowo niedawno, bo w 1985 roku [14]. Możliwą etiologię krwawienia do wzgórza stanowią: zawał krwotoczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, nieprawidłowości układu krzepnięcia i zakrzepica zatoki żyłnej, a objawy (drgawki, opistotonus, oczopląs, objaw „zachodzącego słońca”) pojawiają się nagle między 2-14. dniem od urodzenia [7,8].

Krwawienie do tylnej jamy czaszki w badanej populacji należało do wczesnych postaci krwawienia wewnątrzczaszkowego i w większej części przypadków spowodowane było urazem okołoporodowym (urazem mechanicznym, a w mniejszej liczbie przypadków – niedotlenieniowym). We wszystkich przypadkach poród odbywał się drogami natury, a pomoc instrumentalną zastosowano tylko w 3 przypadkach. Położenie pośladkowe stwierdzono tylko w 1 przypadku. Troje dzieci zmarło, w tym jedno z udokumentowanym urazem mechanicznym, ale nie po-

mocą ręczną, drugie po urazie niedotlenieniowym, trzecie z ciężką wadą serca i naczyń mózgu. Konieczność interwencji neurochirurgicznej zaistniała w 2 przypadkach (te dzieci zmarły). Zmniejszenie narażenia na instrumentalny poród drogami natury w przypadku nieprawidłowego położenia płodu prawdopodobnie przyczyniło się do poprawy rokowania w przypadku krwawień do tylnej jamy czaszki [11].

W badanej populacji zaobserwowano, że większość krwawień wewnątrzczaszkowych obejmowało więcej niż jedną przestrzeń mózgowia. Zwykle więc u jednego pacjenta występowało krwawienie podpajęczynówkowe, dokomorowe lub śródmiaższowe. Wskazywałoby to na etiologię inną niż uraz mechaniczny. Inni autorzy również podkreślali częste występowanie krwawień o wieloogniskowej lokalizacji u noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu [9,13].

W badanej populacji noworodków leczonych w oddziale intensywnej terapii wykazano, że czynnikiem ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego manifestującego się przed 14. dniem życia był uraz mechaniczny – a szczególnie istotne znaczenie predyktoryjne przypadło rozpoznaniu złamania kości czaszki (OR: 44,43; 95%CI: 3,98-495). Szeroki zakres 95% przedziału ufności wynikał z niewielkiej liczby przypadków z tym rozpoznaniem. Istotnym czynnikiem ryzyka krwawienia śródczaszkowego była patologia porodu (OR: 10,4; 95%CI: 3,68-29,56), a więc pomoc ręczna w trakcie porodu drogami natury, poród z położenia pośladowego, stópkowego, potylicznego, z zastosowaniem kleszczy lub próżnościagu, z incydem wypadnięcia rączki, lub poprzez cięcie cesarskie z powodu braku postępu porodu drogą fizjologiczną. Również okręcenie szyi płodu pępowiną stwierdzane w trakcie porodu, będące elementem urazu niedotlenieniowego, stanowiło niezależny czynnik ryzyka rozwoju krwawienia wewnątrzczaszkowego (OR: 6,43; 95%CI: 2,19-18,83). Inne objawy niedotlenienia okołoporodowego – w tym niska punktacja skali Apgar, konieczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej – występowały na tyle często w grupie dzieci, u których nie stwierdzono wylewu śródczaszkowego, że nie można było zakwalifikować ich jako czynniki ryzyka tej patologii. Wśród czynników ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego nie związanych z porodem niezależnym czynnikiem była skaza krwotoczna (OR: 4,48; 95%CI: 1,15-17,52). Zdecydowana większość pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym pochodziła z porodu urazowego lub przeżyła niedotlenienie przy urodzeniu (czynniki o znaczeniu statystycznym w analizie jednoczynnikowej: OR w przypadku urazu mechanicznego: 9,09; 95%CI: 3,94-20,95 i OR w przypadku urazu niedotlenieniowego: 2,98; 95%CI: 1,6-6,95).

W piśmiennictwie cytowano podobne czynniki ryzyka krwawienia śródczaszkowego: urazowy poród, niedotlenienie okołoporodowe, skaza krwotoczna, zakrzepica naczyniowa, nadciśnienie tętnicze, zespół zaburzeń oddychania z nadciśnieniem płucnym [16]. Pollina i wsp. [9] na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazał, że istot-

nymi czynnikami ryzyka były: sposób prowadzenia porodu (poród instrumentalny) oraz niska punktacja w skali Apgar w 1. i 5. minucie. Według Jhavar B. i wsp. [5] istotnymi czynnikami ryzyka były: poród przy pomocy kleszczy, punktacja w skali Apgar < 4 w 1. minucie, konieczność resuscytacji po urodzeniu. Autorzy ci zwrócili uwagę na to, że poród kleszczowy kojarzył się z krwawieniem podpajęczynówkowym i podtwardówkowym, natomiast malopłytkowość (<70 000/mm³ w czasie 48 godzin od urodzenia) wiązała się z krwawieniem śródmiaższowym. Krwawienia śródmiaższowe obserwowane były także w przypadkach porodu powikłanego przez niedotlenienie [13].

U niektórych pacjentów w badanej populacji nie znaleziono czynnika etiologicznego krwawienia wewnątrzczaszkowego. W piśmiennictwie donoszono, że zdarza się wykrycie krwawienia wewnątrzczaszkowego u pozornie zdrowych noworodków. Częstość takich przypadków szacowana jest na 3-5,5%, a źródło krwawienia znajduje się w okolicy okołokomorowej [7]. W jednej z prac badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego wykonane planowo przed zabiegiem kardiochirurgicznym u noworodków nie zdradzających objawów krwawienia wykazało dużą liczbę (11/21) przypadków krwawienia podtwardówkowego w tylnej jamie czaszki i to wyłącznie u dzieci urodzonych drogami natury [13].

Czynniki etiologiczne krwawienia wewnątrzczaszkowego mogły być zawały tętnicze i zakrzepy zatok żylnych. Częstość zawałów w populacji wszystkich donoszonych noworodków szacowana jest na 0,01-0,04%, ale wzrasta do 12-17% u pacjentów z objawami neurologicznymi takimi jak drgawki [16]. W badanej populacji w przypadkach krwawienia śródmiaższowego (w tym do wzgórza) oprócz okołoporodowego urazu niedotlenieniowego i mechanicznego sporadycznie obserwowano objawy skazy krwotocznej. Również w przypadkach zawału krwotocznego manifestującego się przed 14. dniem życia w wywiadzie obecny był uraz mechaniczny i powikłany poród. Oprócz urazu okołoporodowego innymi czynnikami ryzyka zawału mózgowego cytowanymi w piśmiennictwie były: zakrzepica, *vasculitis*, policytemia, nadciśnienie tętnicze, lub ciężka niewydolność oddechowa [16]. Generalnie zawały i krwawienia śródmiaższowe w badanej populacji występowały w późniejszym okresie życia niż 14 dni. Zwrócić należy także uwagę, że w badaniu ultrasonograficznym mózgu zmiany zawałowe widoczne są dopiero po 7 dniach od ich początku. Systematyczne badania przepływów w tętnicy mózgu środkowej, w obszarze której najczęściej dochodzi do zaburzeń ukrwienia metodą ultrasonografii dopplerowskiej mogłyby przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania tych nieprawidłowości [6].

Prowadząc diagnostykę laboratoryjną należy zwrócić uwagę nie tylko na niedobory czynników krzepnięcia, ale także na niedobory czynników przeciwkrzepliwych (białka C i S, antytrombiny III, czynnika V Leiden). Dane dotyczące tych czynników nie podlegały analizie w niniejszej pracy ponieważ badania tego typu wykonywano tylko u niektórych pacjentów.

Aronis S. i wsp. [1] doszli do wniosku, że patogenezą zakrzepicy wewnątrzczaszkowej jest wieloczynnikowa, a działanie czynników genetycznych takich jak mutacja czynnika V Leiden lub genu protrombiny jest uzależnione od innych czynników wyzwalających.

W niewielkiej grupie dzieci, u których krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło po ukończeniu 14 dni życia dwóch pacjentów miało objawy późnej choroby krwotocznej noworodka. W przebiegu tej choroby opisywano krwawienia wewnątrzczaszkowe i to w większości wieloogniskowe (śródmiażzowe, podtwardówkowe i podpajęczynówkowe) [10]. Jeden pacjent zmarł z tego powodu. Incydenty te wskazują na konieczność prowadzenia profilaktyki choroby krwotocznej przy pomocy witaminy K podawanej po urodzeniu.

Wnioski

1. Krwawienie wewnątrzczaszkowe u noworodków urodzonych w fizjologicznym terminie porodu posiada istotny udział w patologii okresu noworodkowego.

2. Dominującymi objawami towarzyszącymi krwawieniu śródczaszkowemu były drgawki, bezdech i obniżone napięcie mięśniowe.

3. Krwawienia najczęściej zlokalizowane były u jednego pacjenta w wielu przestrzeniach mózgowia. Częsta lokalizacja w przestrzeni podpajęczynówkowej lub podtwardówkowej – niedostępnej badaniu ultrasonograficznym – wskazuje na konieczność poszerzenia badań obrazowych przynajmniej o tomografię komputerową, a najlepszym sposobem badania jest rezonans magnetyczny

4. Czynniki ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego w populacji donoszonych noworodków wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii były: uraz okołoporodowy mechaniczny, w szczególności złamanie kości czaszki, uraz niedotlenieniowy, poród powikłany oraz skaza krwotoczna. W tych przypadkach należy diagnostykę ukierunkować na wykluczenie krwotoku wewnątrzczaszkowego.

Piśmiennictwo

1. Aronis S., Bouza H., Pergantou H., et al.: Prothrombotic factors in neonates with cerebral thrombosis and intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatr. (Suppl.)* 2002, 91, 87.
2. Blankenberg F.G., Loh N.N., Bracci P. et al.: Sonography, CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000, 21, 213.
3. Blankenberg F.G., Norbush A.M., Lane B. et al.: Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage: diagnosis with US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1996, 199, 253.
4. Chamnanvanakij S., Rollins N., Perlman J.M.: Subdural hematoma in term infants. *Pediatr Neurol* 2002, 26, 301.
5. Jhavar B.S., Ranger A., Steven D., Del Maestro R.F.: Risk factors for intracranial hemorrhage among full-term infants: a case-control study. *Neurosurgery* 2003, 52, 581.
6. Kornacka M.K.: Krwawienia dokomorowe i okołokomorowe. *Forum, Intensywna terapia noworodka.* 2000, 2, 20.
7. Levene M.I.: Intracranial haemorrhage at term. [W:] Rennie J.M., Robertson N.R.C., editors. *Textbook of Neonatology.* Edinburgh, London, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone.

- 1999, 1223-1231.
8. **Monteiro J.P., Roulet-Perez E., Davldoff V. et al.:** Primary neonatal lthalamic haemorrhage and epilepsy with continuous spike-wave during sleep: a longitudinal follow-up of a possible significant relation. *Eur J. Paediatr. Neurol.* 2001, 5, 41.
 9. **Pollna J., Dias M.S., Li V., Kachurek D. et al.:** Cranial birth injuries in term newborn infants. *Pediatr. Neurosurg.* 2001, 35, 113.
 10. **Pooni P.A., Singh D. Singh H. et al.:** Intracranial hemorrhage in late hemorrhagic disease of the newborn. *Indian Pediatr.* 2003, 40, 243.
 11. **Ravenel S.D.:** Posterior fossa hemorrhage in the term newborn: report of two cases. *Pediatrics* 1979, 64, 39.
 12. **Shankaran S.:** Hemorrhagic lesions of the central nervous system. [W:] Stevenson D.K., Benito W.E., Sunshine P., Fanaroff A.A., editors. *Fetal and Neonatal Brain Injury.* Cambridge: Cambridge University Press. 2003, 175-187.
 13. **Tavanl F., Zimmerman R.A., Clancy R.R. et al.:** Incidental intracranial hemorrhage after uncomplicated birth: MRI before and after neonatal heart surgery. *Neuroradiology* 2003, 45, 253.
 14. **Trounce J.Q., Dodd K.L., Fawer C.L. et al.:** Primary lthalamic haemorrhage in the newborn: a new clinical entity. *Lancet* 1985, 1, 190.
 15. **Volpe J.J.:** Intracranial Hemorrhage: Subdural, Primary Subarachnoid, Intracerebellar, Intraventricular (Term Infant), and Miscellaneous. [W:] Volpe JJ, editor. *Neuroradiology of The Newborn.* Philadelphia: WB Saunders Company 2001, 373-402.
 16. **Wang L.W., Huang C.C., Yeh T.F.:** Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology* 2004, 46, 368.